

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-504326

(P2003-504326A)

(43) 公表日 平成15年2月4日(2003.2.4)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	特コード* (参考)
A 6 1 K 9/48		A 6 1 K 9/48	4 C 0 7 6
47/02		47/02	
47/10		47/10	
47/36		47/36	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願2001-508958(P2001-508958)
(86) (22) 出願日 平成12年7月3日(2000.7.3)
(85) 翻訳文提出日 平成13年12月11日(2001.12.11)
(86) 国際出願番号 PCT/US 00/18420
(87) 国際公開番号 WO 01/003677
(87) 国際公開日 平成13年1月18日(2001.1.18)
(31) 優先権主張番号 60/142,704
(32) 優先日 平成11年7月7日(1999.7.7)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 アール. ビー. シェーラー テクノロジ
ーズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ネヴァダ州 89119 バ
ラダイス ヴァレー スイート 260 イ
ースト フラミンゴ ロード 2030
(72) 発明者 タナー、キース エドワード
アメリカ合衆国 フロリダ州 34695 セ
イフティ ハーパー クレストウッド コ
ート ノース 1043
(74) 代理人 弁理士 三好 秀和 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改質澱粉とイオターカラギーナンとを含有するフィルム形成性組成物およびこれを用いる軟質カプセルの製造方法

(57) 【要約】

ここには改質澱粉とカラギーナン、特にイオタ (iota) -カラギーナンを含有する組成物を開示し、これら組成物は軟質カプセルの製造に使用するのに適する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 イオターカラギーナンと改質澱粉との混合物と；水と；可塑剤と；緩衝剤とを含有する42～84重量%のゲル形成剤より実質的になることを特徴とする軟質カプセルに適する乾燥フィルム組成物。

【請求項2】 イオターカラギーナンと、ヒドロキシプロピル化タピオカ澱粉、ヒドロキシプロピル化メイズ澱粉、酸希釈ヒドロキシプロピル化コーンスターチ、馬鈴薯澱粉、プレゼラチン化改質コーンスターチよりなる群から選択される少なくとも1種の改質澱粉とを含有し、前記澱粉は約90℃未満の水和温度を有すると共に、改質澱粉とイオターカラギーナンの重量比は1.5：1～4.0：1の範囲であることを特徴とする軟質カプセルを形成するのに適する組成物。

【請求項3】 可塑剤がグリセリンである請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 前記緩衝剤がナトリウム塩もしくはカリウム塩である請求項3に記載の組成物。

【請求項5】 保存料をさらに含む請求項3に記載の組成物。

【請求項6】 シェルと充填材料とを含み、シェルは実質的に請求項1に記載のフィルムよりなることを特徴とするカプセル。

【請求項7】 前記イオターカラギーナンが有効弾力化量にて存在する請求項6に記載のカプセル。

【請求項8】 前記改質澱粉が、構造化フィルムにつき有効な量にて存在する請求項6に記載のカプセル。

【請求項9】 少なくとも1.5：1の重量比の改質澱粉とイオターカラギーナンとを含有し、フィルムが少なくとも約207kPa（30psi）の圧力下で融合しうることを特徴とする、材料をカプセル化するための湿潤フィルムを形成するのに適する組成物。

【請求項10】 前記重量比が1.5：1～4：1の範囲である請求項9に記載の組成物。

【請求項11】 前記重量比が2：1～3：1の範囲である請求項9に記載の組成物。

【請求項12】 緩衝剤系をさらに含み、前記フィルムが207kPa～2070kPaの範囲の圧力および25～80℃の範囲の融合温度にて融合しうる請求項9に記載の組成物。

【請求項13】 前記融合温度より4～20℃高い溶融温度を有する請求項12に記載の組成物。

【請求項14】 前記改質澱粉がフィルム組成物の12～30重量%を占める請求項10に記載の組成物。

【請求項15】 前記改質澱粉が前記組成物の20～30重量%を占める請求項14に記載の組成物。

【請求項16】 前記澱粉が天然馬鈴薯澱粉である請求項9に記載の組成物。

【請求項17】 前記改質澱粉が酸改質ヒドロキシプロピル化コーンスターチである請求項9に記載の組成物。

【請求項18】 前記改質澱粉がプレゼラチン化改質コーンスターチ、プレゼラチン化酸希釈改質コーンスターチ、フラッシュ乾燥酸改質天然コーンスターチ、ヒドロキシプロピル化酸改質タピオカ澱粉、マルトリンス、改質コーンスターチおよび改質高アミロースコーンスターチよりなる群から選択される請求項9に記載の組成物。

【請求項19】 前記イオターカラギーナンが組成物の6～12重量%を占める請求項9に記載の組成物。

【請求項20】 カラギーナンが組成物の8～10重量%を占める請求項19に記載の組成物。

【請求項21】 カラギーナンが組成物の約10重量%を占める請求項20に記載の組成物。

【請求項22】 カラギーナンが標準化イオターカラギーナンである請求項9に記載の組成物。

【請求項23】 前記改質澱粉および前記イオターカラギーナンが組成物の少なくとも20重量%を占める請求項9に記載の組成物。

【請求項24】 組成物が可塑剤と緩衝剤とをさらに含む請求項9に記載の

組成物。

【請求項 25】 前記可塑剤がグリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールよりなる群から選択される請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】 可塑剤が組成物の 50 重量%以下を占める請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

(v) 約 12～24 重量%のイオターカラギーナンと；

(vi) 約 30～60 重量%の改質澱粉と；

(vii) 約 10～60 重量%の可塑剤と；

(viii) 約 1～4 重量%の磷酸ナトリウム二塩基性緩衝剤系と

を含有する、シェルが軟質カプセル充填材料を包封することを特徴とする軟質乾燥シェルを含有する可食性軟質カプセル。

【請求項 28】 可塑剤がグリセリンもしくはソルビトールまたはその混合物を含有し、改質澱粉が改質コーンスターチ、酸改質ヒドロキシプロピル化コーンスターチおよびヒドロキシプロピル化酸改質タピオカ澱粉から選択される請求項 27 に記載の軟質カプセル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願)

本出願は一部係属出願であって、1999年7月7日付提出願の米国特許仮出願第60/142,704に基づくものである。

【0002】

(技術分野)

本発明は、典型的には回転式ダイ装置を用いて作成されるカプセル、より詳細には軟質カプセルに関するものである。より詳細には本発明は、軟質カプセルシエルを作成しうるフィルムを形成することができる新規な組成物に関するものである。

【0003】

(背景技術)

液体キャリアにおける栄養剤もしくは医薬剤の溶液もしくは分散液の軟質カプセル内への包封は、たとえば圧縮、被覆もしくは未被覆の固体錠剤またはバルク液体製剤のような他の投与形態物に比べ多くの利点を与える。溶液もしくは分散液の包封は単位投与量を正確に供給することができ、その利点は或る種のホルモンの場合のように比較的少量の活性成分を供給せねばならない場合に特に重要となる。この種の均一性は、固形物を均一に混合および圧縮せねばならない錠剤化プロセスを介し、或いは各経口投与に先立ち測定せねばならないバルク液体キャリア中への活性成分の全体的投与物の混入を介し達成するのが一層困難である。

【0004】

軟質カプセル、特に一般的には軟質ゼラチンカプセルは、患者が一層容易に許容する投与形態物を与える。何故なら、これらカプセルは容易に嚥下されると共に、活性剤の不快感を遮蔽すべく着香する必要がないからである。さらに軟質カプセルはバルク液よりも患者がより一層容易に輸送される。何故なら、必要個数の投与物のみをパッケージから取り出せばよいからである。

【0005】

薬物の軟質カプセル化はさらに、医薬剤の生物学的利用能を向上させる可能性

をも与える。活性成分は、ゼラチンシェルが破裂すると直ちに液体形状で迅速に放出される。活性成分が錠剤化組成物の場合とは異なり吸収つき利用可能となるようにするには、カプセルの完全崩壊を必要としない。さらに、比較的不溶性の活性成分を液体キャリアに分散させて一層迅速な吸収を与えることもできる。

【0006】

従来、軟質および硬質ゼラチンカプセルの両者は、カプセルエンベロブを製造するための選択材料として哺乳動物ゼラチンを用いて製造されていた。ワンピース軟質カプセルを製造すべく1933年にロバート・シェラーにより開発された回転式ダイプロセスは、連続式軟質カプセル製造プロセスを可能にすべくゼラチンの独特な性質を利用した。この特許出願に開示された発明のゼラチンフリーの組成物は、軟質カプセル製造の回転式ダイ方法に特に有用である。

【0007】

回転式ダイプロセスを使用する軟質カプセルの従来の製造は、実質的に次のようなプロセスにて哺乳動物ゼラチンを利用する。乾燥ゼラチン顆粒を水および適する可塑剤と組合せ、この組合せ物を次いで減圧下に加熱して熔融ゼラチンマスを形成させる。このゼラチンマスを熔融状態に保ちながら、流延用ホイールもしくはドラム上にフィルムもしくはリボンとして形成または流延する。これらフィルムもしくはリボンはウェジの下かつ回転カプセル化ダイの間に供給される。カプセル化ダイの内部でカプセルはフィルムもしくはリボンから形成されると同時に充填され、切断されかつ封止される。カプセルが充填されると共に切断される際、圧力と熱との組合せを介しシールを形成させる。軟質ゼラチンカプセルの回転式ダイ製造は「工業薬学の理論および実際」[ラッハマン、リーベルマンおよびカニツヒ編、第3版、リー・アンド・フェビカー出版に詳細に開示されている。さらにゼラチンカプセル化技術の良好な説明はWO 98/42294号(P TC/GB98/00830号)にも見ることができる。

【0008】

回転式ダイプロセス内でカプセルを作成するのに適するフィルムを製造すべく使用されるゼラチン処方物は典型的には25～45重量%の哺乳動物ゼラチンを含有する。25重量%未満のレベルはカプセルの貧弱な封止をもたらす傾向があ

る。ゼラチンフィルムの物理的性質が、軟質カプセルの経済的製造につき重要である。たとえば、フィルムはカプセル化装置における処理に耐え、フィルムの融点未満の温度にて良好な封止特性を与え、胃液中での迅速な溶解を保証し、さらにカプセルの形成を可能にするのに十分な弾力性を有するよう充分丈夫でなければならない。本発明による全体的に非動物性の組成物は哺乳動物ゼラチンの使用なしにこれら要件の全てに合致し、驚くことに幾つかの向上した性質を保証する。

【0009】

本発明による組成物は、哺乳動物ゼラチンと同様に、軟質カプセル製造に使用するのに好適な多くの性質を有する。回転式ダイプロセスに関し本発明による組成物の1つの重要な性質は、これら組成物を流延させて充填に際しフィルムを延伸させるのに十分な機械的強度を有すると共に弾力性を示すフィルムを形成する能力である。換言すれば、本発明のフィルムは連続工業プロセスにて使用するのに十分な寸法安定性、弾力性および強度を有する。

【0010】

本発明による組成物の他の重要かつ独特な性質は、カプセルの2つの半部を形成するフィルムが、十分な圧力および高められた温度にさらされた際に充填および切断プロセスに際し互いに融合する性質である。この相互の融合はフィルムの格別の性質に依存し、注入ウェジにより供給される高められた温度および回転式切断ダイにより供給される圧力の条件下で融合を可能にする。2つの対向フィルムの融合が生ずる温度はフィルムの融点よりも低くなければならない、すなわち融合もしくは封止温度はフィルム組成物の融点未満である。他のポリマー系におけるこの諸性質の組合せを見出すのは困難であると判明した。すなわち、最も多く提案されている哺乳動物ゼラチンの代替物は、これら性質の1つもしくはそれ以上を欠如するため失敗している。このことは、何故哺乳動物ゼラチンが軟質カプセル製造でシェル形成性材料として専ら使用されているかの主たる理由である。

【0011】

溶融温度より低い融合温度の性質は連続回転式ダイプロセスを用いるカプセルの封止に重要である。融合および溶融温度がほぼ同じであれば、フィルムはウェ

ジおよび回転式ダイを通過する際にほぼ完全に熔融する。この温度にて、フィルムはその構造を喪失する。その結果、カプセルを製造することができない。

【0012】

哺乳動物ゼラチンの欠点はコストおよび供給の連続性を包含する。ゼラチンは各種の他の欠点を有する。たとえばウシ供給源は、植物食品供給源を好む個人にとって幾分魅力的でない。さらに、ゼラチンは架橋しやすく、架橋は老化によって或いはたとえばアルデヒドのような化合物との反応により生ずる。架橋は胃液中でゼラチンを不溶性にし、すなわち、軟質カプセルにとって一般に望ましくない品質にする。すなわち、ゼラチン系組成物の代替物に関する軟質カプセル工業にはニーズが存在する。

【0013】

他のヒドロコロイドはフィルムを形成するが、これらは回転式ダイプロセスにおけるその使用を可能にするのに要求される哺乳動物ゼラチンの性質を欠如する。たとえば、グレイン・プロセッシング・コーポレーション社からビュア・コート（登録商標）として入手しうるような各種の改質食用澱粉は低粘度澱粉であって、フィルム形成性および接着特性を与える。この種の澱粉は透明かつ柔軟なフィルムを形成し、迅速に乾燥すると共に無着香である。これら材料はスナック菓子およびシリアル食品に対する調味料のための結合剤として適しており、さらに菓子類および焼菓子食品のための平滑かつガラス状被覆剤として適している。しかしながら、これら材料は、回転式ダイプロセスにて使用するのに要求される必須の強度および弾力性を有する水和フィルムを形成することができない。さらに全体として澱粉から作成されたフィルムは、流延用ドラムから回転式ダイまで移送するには弾力性および強度が不十分である。さらに、フィルムは流延用ドラムに堅固に付着して、移送性をさらに減少させる。従って哺乳動物ゼラチンの挙動および特性に類似すると共に諸欠点を解消する組成物が必要とされる。

【0014】

（背景技術）

日本国特許公開公報第63-164858号は、カプセル中への親水性材料の充填を可能にする軟質カプセルの外側スキンのための組成物を開示している。こ

の組成物はアルギン酸、アルギン酸誘導体、寒天、イナゴマメガム、カラギーナン、グアヤガム、タマリンドシード多糖類、ペクチン、キサンタンガム、グルコマンナン、キチン質、プルランおよびサイクロデキストリンから選択される少なくとも1種の天然多糖類と；多価アルコール、糖アルコール、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類から選択される少なくとも1種の物質との混合物である。オリゴ糖類はサツマイモ、馬鈴薯、コーン、その他同種類のものの酵素および酸分解生成物として説明されている。カラギーナンも開示されるが、カラギーナンの各種形態間には相違点が存在しない（すなわちイオタ対カッパ）。さらに2種のゲル化剤の組み合わせ物、すなわちイオターカラギーナンと約90℃未満の水和温度を有する改質澱粉との組み合わせ物が、優れた物理的性質を有する軟質カプセルを有利に生成するという示唆もない。さらに少なくとも1.5：1の改質澱粉とイオターカラギーナンとの重量比が、軟質カプセルを作成する回転式ダイカプセル化装置にて使用しうるフィルムを製造するのに必要とされる点につき開示も示唆もない。

【0015】

国際特許出願PCT/FR98/01744号（WO 97/07347号）は、5重量%より大の濃度でイオターカラギーナンを唯一のゲル化剤として使用する軟質および硬質カプセルの製造用組成物を開示している。この引例は、胃液との接触後にカプセルの崩壊を加速する目的で20重量%までのレベルにて組成物に澱粉および界面活性剤を使用することを開示している。たとえば小麦、米、メイズもしくはマニオカ澱粉のような改質されてもされなくても良い物質以外には澱粉種類につき特定の教示が示されていない。この引例は、軟質カプセルを作成する際に有用なフィルムを形成すべく少なくとも1.5：1の重量比におけるゲル化用澱粉とイオターカラギーナンとの使用につき示唆も開示もしておらず、澱粉は90℃未満の水和温度を有する改質澱粉である。

【0016】

ウィンストン等による米国特許第5,342,626号は、軟質カプセルを製造するためのグランガムとカラギーナンガムとマンナンガムとを含有する組成物を開示している。この米国特許はさらに、各ガムの3種混合物を追加成分と組み

合わせてフィルム形成性ポリマー組成物を形成することを開示している。しかしながら、この引例は或る種の改質澱粉と共にイオターカラギーナンを用いて到達しうる利点を開示していない。

【0017】

日本特許出願平9-25228号は、実質的成分として寒天とたとえばカラギーナンのような水溶性ハイポリマーとを有する軟質カプセルフィルムを開示している。この引例は、約90℃未満の水和温度を有して軟質カプセルの製造に際し優れた性質を有するフィルムを形成するイオターカラギーナンと改質澱粉との組合せを示唆も開示もしていない。

【0018】

同様に日本特許出願平5-310529号は寒天とカラギーナンとを含有するカプセル形成性フィルムを開示している。引例は、カップーカラギーナンが好適であると判明したと指摘している。この引例は、フィルム形成性組成物に混入される改質澱粉につき何ら述べていない。

【0019】

日本国特許開示ブレチン第61-10508号は、カラギーナンを含有する多糖類と多価アルコールを含有するベースとから作成されたカプセルを開示している。多価アルコールはソルビトール、エチレングリコール、グリコール、グリセリンとその他同種類のものを包含する。イオターカラギーナンについても改質澱粉についても記述がない。

【0020】

カプセルを形成すべくカップーカラギーナンの使用を示唆する他の引例は日本特許公開昭60-12943号に見られる。この引例は、約1～約12重量%の濃度におけるカップーカラギーナンの限定的な使用を教示している。さらに、この引例は適当な可塑剤もしくはゼラチンをフィルム強度を増大させる為に含ませうことをも示唆している。

【0021】

パンナー・ファルマキャップス社に係るPCT出願WO00/10538号は

- (a) 8～50重量%の水分散性もしくは水溶性可塑剤と；
- (b) 0.5～12重量%のカッパーカラギーナンと；
- (c) 0～60重量%のデキストリンと；
- (d) 1～95重量%の水と

からなるゼラチンフリーカプセルを開示しており、ここでカッパーカラギーナンは組成物における熱可塑性ゲルの形成または形成に寄与する全ガムの少なくとも50重量%を占める。この出願は、軟質カプセルを形成させる優れた性質のフィルムを製造すべく、フィルム形成性澱粉とイオターカラギーナンとの組合せを示唆していない。

【0022】

ニノミヤ等に係る米国特許第5,089,307号は、実質的に(1)主としてカラギーナンで構成された水溶性多糖類と；(2)多価アルコールと；(3)水とよりなるフィルム層を含む熱封止性の可食性フィルムを開示している。この特許のフィルムは25重量%以下の水含有量を有すると共に、多価アルコールと水溶性多糖類との重量比は1:5～1:1の範囲である。この引例はカラギーナン(カッパ、イオタおよびラムダ)の3種全ての形態を挙げているが、イオターカラギーナンと改質澱粉(たとえばヒドロキシプロピル化タピオカ澱粉)とを含有する軟質カプセル処方物につき示唆も開示もしていない。

【0023】

ハッチソン等に係る米国特許第5,817,323号は、ゼラチンとたとえばグリセリンのような可塑剤とを含有する可食性カプセルのシェルにて、可塑剤用の第2マトリックスを形成する更なる化合物と一緒に使用するための組成物を開示している。この更なる成分が典型的には未漂白の馬鈴薯澱粉アセテートであると開示されている。この特許は、フィルム形成性改質澱粉のための可塑化剤としてイオターカラギーナンを使用することにつき示唆も開示もしていない。

【0024】

フィツシャー等に係る米国特許第4,804,542号は、カプセル精と充填物とを含有するゼラチンカプセルを記載しており、ここで精はゼラチンと、澱粉、澱粉誘導体、セルロース、セルロース誘導体、ミルク粉末、非吸湿性モノー、

ジーおよびオリゴサッカライド、マグネシウムトリシリケートおよび二酸化珪素よりなる群から選択される少なくとも1重量%の作用物質とを含有する。これら作用物質は、それ自身の重量の少なくとも10重量%の量にて水を吸収しうると記載されている。この特許は、カプセル鞘を水混和性、水溶性、感水性もしくは親水性材料を含有させる際に使用しうることを教示している。この特許はイオターカラギーナンにつき述べていない。

【0025】

スジマンスキー等に係る米国特許第3,865,603号は改質澱粉増量ゼラチン組成物に関するものである。この特許は、約1:9~1:1(澱粉対ゼラチン)の重量比にて哺乳動物ゼラチンと共に使用するため99℃より高い水和温度を有する改質澱粉を開示している。イオターカラギーナン或いはフィルムの融点より実質的に低い封止温度を有する軟質カプセル製造に関する特殊ニーズにつき記載がない。

【0026】

(発明の要点)

本発明はカプセル、特に軟質カプセル、殊に回転式ダイカプセル化装置を用いて製造される軟質カプセルを製造するための組成物を提供する。本発明は、哺乳動物ゼラチンを用いず、従ってコラーゲン由来物質に関連した欠点を解消する組成物を提供する。本発明の組成物は何ら著量のゼラチンを含有せず、その代わりに少なくとも2種の作用物質、すなわち(1)約90℃未満の水和温度を有する改質澱粉、および(2)イオターカラギーナンを必要とする。

【0027】

軟質カプセル製造の当業者が了解するように、カプセル化装置のドラムに形成されるフィルムは「湿润フィルム」と呼ばれる。このフィルムを回転カプセル化装置で使用して充填カプセルを形成する。次いでカプセルを多くの技術により乾燥する。乾燥プロセスに際し、水は充填材料(充填材料が親水性である場合)およびカプセルシェルから除去される。その結果、「乾燥フィルム」を有する軟質カプセルが得られる。乾燥フィルムは各種の成分、すなわちカラギーナンと可塑剤と改質澱粉とその他同種のものと「結合水」とからなっている。乾燥フィルム

の約6～12重量%である結合水は慣用の乾燥技術では容易に除去しえず、乾燥フィルムの各成分を組成物の比率として記載する際に考慮されない。乾燥フィルム数は、結合水の推定重量%に基づく計算数である。

【0028】

たとえば、表1は本発明によるフィルム形成性組成物の各成分、並びに湿潤フィルムおよび乾燥フィルムのための代表的重量%範囲を示す。

【0029】

【表1】

表1
模索処方

成分	湿潤フィルムの重量%	乾燥フィルムの重量%
イオターカラギーナン	6-12	12-24
改質澱粉	12-30	30-60
可塑剤	5-30	10-60
緩衝剤	0.5-2	1-4
保存料	0-0.2	0-0.4

【0030】

実施例に示すように本発明の1つの特徴は、改質澱粉とイオターカラギーナンとの重量比が満足しうるフィルムを形成するのに重要であるという知見にある。改質澱粉とイオターカラギーナンとの重量比は少なくとも1.5:1であり、好適範囲は1.5:1～4:1である。本発明によるフィルムを特性化する際に有用な他の特徴は融合圧力である。改質澱粉とイオターカラギーナンと他の成分との混合物は、207kPaより高い圧力にて融合する湿潤フィルムをもたらさねばならない。

【0031】

すなわち、各材料をカプセル化するためのフィルムを形成するのに適する組成物が開示され、組成物は少なくとも1.5:1の重量比にて改質澱粉とイオターカラギーナンとを含み、前記フィルムは少なくとも約207kPa (30psi

）の圧力下で融合することができる。さらに、改質澱粉とイオターカラギーナンとの重量比が1.5:1~4:1、より好ましくは2:1~3:1の範囲である組成物も開示される。さらに本発明は、207kPa~2070kPa（30~300psi）の範囲の圧力および25~80℃の範囲の温度にて融合しうるフィルム形成性組成物にも関するものである。より好適な具体例において、本発明によるフィルムはその融合温度よりも2~25℃、より好ましくは3~15℃、特に好ましくは4~9℃高い熔融温度を有する。

【0032】

より詳細には本発明による組成物（湿潤フィルムとして現わす）は5~50重量%の改質澱粉；より好ましくは15~40重量%を含み、好適な改質澱粉はヒドロキシプロピル化改質コーンスターチである。さらに本発明は特に好ましくはイオターカラギーナンが組成物の少なくとも6重量%から12重量%を占める組成物である。本発明による組成物はたとえばグリセリンのような可塑剤をも含有することができ、可塑剤は組成物の50重量%まで、より好ましくは30重量%までを占めることができる。

【0033】

さらに軟質カプセル用の乾燥フィルム組成物も開示され、この組成物はイオターカラギーナンと改質澱粉との混合物と可塑剤と緩衝剤とを含有する実質的に42~84重量%のゲル形成体よりなっている。

【0034】

さらに軟質カプセルを形成させるのに適する組成物も開示され、この組成物はイオターカラギーナンと、ヒドロキシプロピル化タピオカ澱粉、ヒドロキシプロピル化メイズスターチ、酸希釈ヒドロキシプロピル化コーンスターチ、馬鈴薯澱粉、プレゼラチン化改質コーン澱粉よりなる群から選択される少なくとも1種の改質澱粉を含み、前記澱粉は約90℃未満の水和温度を有すると共に、改質澱粉とイオターカラギーナンとの重量比は1.5:1~4.0:1の範囲である。さらに本発明はシェルと充填材料とを含有する軟質カプセルに関するものであり、ここでシェルは本発明によるフィルムである。

【0035】

一般に本発明は、慣用の哺乳動物ゼラチン系組成物のための代替物として効果的に機能する組成物を提供する。すなわち本発明の組成物は、ゼラチンの多くの望ましい重要な特性を有する。本発明の組成物は、機械的に丈夫であると共に充填（ブロー成形）に際しフィルムを延伸させるのに十分な弾力性を示すフィルムを形成する。すなわち本発明のフィルムは、流延用フィルムからの除去およびその後の回転式ダイへの輸送を必要とする連続プロセスにて使用するのに十分な寸法安定性と弾力性と強度とを有する。予想外に、融合もしくは封止温度は本発明のフィルムの融点よりも実質的に低い。すなわち本発明の組成物から形成されるフィルムは、十分な圧力および高められた温度に露呈された際に回転式ダイプロセスの充填および切断部分にて同時に融合する。

【0036】

本発明によるフィルムの他の予想外の性質は、哺乳動物ゼラチン系組成物で経験されるよりも実質的に低い圧力にて封止が生ずる点である。たとえば慣用の哺乳動物ゼラチン系フィルムは約1,724 kPa (250 psi) の圧力にて封止されるのに対し、本発明による新規なフィルムは約207 kPa、より好ましくは約552 kPa (30~80 psi) にて封止される。これはエネルギーを節約すると共に、回転式ダイにより経験される摩耗を減少させる。さらに本発明によるフィルムは、乾燥状態であれば（フィルムは約6~12重量%の水を含有する）耐久性かつ疎水性液に対し不透過性である。

【0037】

本明細書にて使用する「融合」という用語は、容易には分離されない結合をもたらすよう圧力の使用による2枚のフィルムの溶着を意味する。回転式ダイプロセスに際し2枚のフィルムの融合は、その予想されるシェルフ寿命に際し軟質カプセルの液体充填物を保持するのに充分であるシールをもたらす。

【0038】

好適な具体例において本発明は1.5:1~4:1の範囲の重量比の少なくとも1種の改質澱粉とイオターカラギーナンと；可塑剤と；緩衝剤と；必要に応じ保存料とを含有する組成物を提供する。この種の材料は、温度制御された流延表面から除去するのに十分な構造、弾力性および強度を有するフィルムに形成する

ことができる。カラギーナン、特にイオターカラギーナンと少なくとも1種の改質澱粉との組合せ物は、カプセル充填工程に際し可逆的にフィルムを延伸させる特徴を有するフィルムを形成することが予想外に判明した。これら組成物は湿润フィルムとして好ましくは水と、6～12重量%のイオターカラギーナンと、12～30重量%の改質澱粉と、5～30重量%の可塑剤と、0.5～2重量%の緩衝剤と、必要に応じ0～0.2重量%の保存料とを含む。

【0039】

他の具体例において、本発明は水と固形物系とからなるフィルムを提供する。本発明のフィルムにおいて、固形物系は改質澱粉とイオターカラギーナンとを含む。本発明のフィルムは、支持体に施すことなくその形態を維持することができる。これらは、未支持の場合にフィルムの破綻による引裂き、延び、崩壊などを介しその形状を失うことがない。しかしながら、これらフィルムは引張った際に延伸することができ、或いは適当な外力を加えた際に或る程度まで圧縮することもできる。

【0040】

本明細書にて使用する「改質澱粉」という用語は、たとえばヒドロキシプロピル化澱粉、酸希釈澱粉、その他同種類の物のような澱粉を包含する。本発明によるフィルムを作成する際にイオターカラギーナンと共に機能すると判定された唯一の天然澱粉は馬鈴薯澱粉であり、ここで「改質澱粉」という用語は天然の未改質馬鈴薯澱粉を包含することを意味する。一般に改質澱粉は、澱粉の化学処理により作成される生成物であり、たとえば酸処理澱粉、酵素処理澱粉、酸化澱粉、架橋澱粉および他の澱粉誘導体である。改質澱粉は、側鎖が親水性もしくは疎水性基により改質されて側鎖間に強力な相互作用を有する一層複雑な構造を形成するよう誘導化するのが好適である。

【0041】

本発明者等の鋭意な研究により、或る種の澱粉は本発明による組成物においてのみ機能し、高アミロース澱粉、馬鈴薯澱粉以外の天然澱粉および架橋澱粉を包含することが決定された。ゼラチンカプセルの崩壊を促進すべく使用されている水素化澱粉加水分解物は本発明にて有用でないと思われる。

【0042】

本発明にて有用である改質澱粉を特性化するのに役立つ2つの特性が存在し、すなわち(1)約90℃未満の水和温度、および(2)フィルム形成能力である。多くの澱粉に関する慎重な研究をとおして、次の澱粉は本発明に有用でないと決定された：タピオカデキストリン、高アミロース非改質コーンスターチ、改質ワックス状メイズ澱粉、非顆粒澱粉、改質高アミロースコーンスターチおよびブレゼラチン化米粉。

【0043】

さらに(a)

- (i) 約12~24重量%のイオターカラギーナンと；
- (ii) 約30~60重量%の改質澱粉と；
- (iii) 約10~60重量%の可塑剤と；
- (iv) 約1~4重量%の燐酸ナトリウム二塩基性緩衝剤系とを含有する軟質乾燥シェル(このシェルは包封する)と；
- (b) 前記シェルが軟質カプセル充填材料を封入することを含む可食性軟質カプセルも開示される。

【0044】

本発明の他の具体例においては、可塑剤がグリセリンもしくはソルビトールまたはその混合物を含有すると共に改質澱粉が改質コーンスターチ、酸改質ヒドロキシプロピル化コーンスターチおよびヒドロキシプロピル化酸改質タピオカ澱粉から選択されるカプセルも開示される。

【0045】

カラギーナンは有用な食品成分として数十年にわたり知られている。塩および砂糖は技術工業的にかなり簡単な食品成分である一方、カラギーナンはかなり複雑であって、極めて異なる価格レベルおよび機能にて市場でカラギーナンと呼ばれて入手しうる数百の異なる製品が存在する。カラギーナンはギガルチナシー、ソリエリアシー、フィロオフォラシーおよびハイブネアシーの海藻類の天然種類、ロドフィシー族(赤色海藻類)の水抽出により得られる。3種の主たる形態のカラギーナンはイオタ、カッパおよびラムダーカラギーナンとして知られる。ラ

ムダーおよびカップーカラギーナンは典型的には同じ植物中で一緒に生じないが、各種のものが一緒に収穫されるので、抽出は平均で約70%のカップおよび30%のラムダにてカップとラムダとの典型的混合物をもたらす。エウセマ・スピノスマは、イオターカラギーナンを製造するための抽出物として或いは処理エウセマ海藻として海藻供給源である。カラギーナンの製造に際し、海藻をカラギーナン処理施設まで船輸送する前に選別を行わないのが一般的である。海藻は典型的には海藻種類および砂と塩と石と湿気との含有量に基づき販売され、機能的詳細には基づかない。すなわちカラギーナン製造業者は、抽出しうるカラギーナンの品質を決定して所望の詳細を得るのに処理調整を必要とするかどうかを調べるため、各海藻船積み荷を試験する必要がある。カラギーナンは標準化および非標準化カラギーナンとして市場で入手しうる。標準化は、種々異なる純粋なカラギーナンパッチを配合することにより（クロスブレンディング）または1種もしくはそれ以上のカラギーナンパッチをたとえば塩類（KCl、NaClおよびCaCl₂）および/または砂糖類（糖類、デキストロース、マルトデキストリン、乳糖）のような他の成分と配合して所望の仕様に達するよう行われる。本明細書にて使用するイオターカラギーナンに関する重量%という用語は標準化用成分を包含する。

【0046】

カラギーナンは全て、1, 3-β-D-結合および1, 4-α-D-結合により連結されたガラクトース単位よりなる交互の単位の砂糖骨格を有する線状多糖類であるという共通の構造特徴を有する水溶性ガムである。イオタ、カップおよびラムダの基本的性質は、硫酸エステル基の個数および位置の機能である。イオターカラギーナンは約30重量%の3, 6-アンヒドロ-D-ガラクトースと32重量%の硫酸エステルとを含有する。これに対し、カップーカラギーナンは36重量%より多い3, 6-アンヒドロ-D-ガラクトースと32重量%の硫酸エステルとを含有する。分子量は100,000~500,000ダルトンの範囲である。ゲル化性カラギーナン（カップおよびイオタ）は「内部」環、すなわち3, 6-アンヒドロ環を含有する。硫酸エステルの存在はあらゆるpH値にてカラギーナンを陰帯電させると共に、カラギーナンを高反応性分子にする原因とな

る。市販入手しうるカラギーナンは典型的には良好に規定されていない化合物である。しかしながら慎重な品質管理を介し、特定の性質を有する比較的純粋な材料を市販入手することができる。

【0047】

ゲル化性カラギーナントタイプ（カッパおよびイオタ）は非ゲル化性前駆体として生存海藻により生物合成され、次いで3, 6-アンヒドロガラクトース環の形成を触媒する酵素（デキンカーゼ）の作用によりゲル化形態に変化される。上記したように、イオターカラギーナンのみがエウセマ・スピノスムから生成されると共に、カルシウムイオン（ Ca^{++} ）により最も強固なゲルを生成する。これらゲルは、食品用途につき通常の濃度（すなわち0.5～2重量%）で極めて弾力性かつ完全にシネレシスフリーである。イオターカラギーナンは Na^+ でゲル化しないが、希釈イオターカラギーナン溶液は Na^+ により、これが安定化剤として作用するのでチキゾトロープ性溶液を形成する。本発明の最良の方式においては Ca^{++} 含有量を最少量に保つ。

【0048】

イオターカラギーナンにおいて1, 3-および1, 4-結合単位はそれぞれD-ガラクトース-4-サルフェートおよび3, 6-アンヒドロ-D-ガラクトース-2-サルフェートである。しかしながら、3, 6-アンヒドロ-D-ガラクトース-2-サルフェート環の幾つかはD-ガラクトース-6-サルフェートにより置換することができ、イオターカラギーナンのゲル化能力をかなり低下せうる。

【0049】

本発明による組成物にて有用なイオターカラギーナンはUSAおよびヨーロッパ規制機関により設定された仕様に一致すべきである。イオターカラギーナンは劣化してはならず、最小粘土基準（これは約100Kダルトンの分子量に相当する）に一致せねばならない。

【0050】

破壊力を測定すると共に銅ペーパーカラギーナンからイオターカラギーナンを特性化するため、カラギーナンゲルにてシネレシスがしばしば測定される。破壊力

を測定した後、ゲルをペトリ皿に移してゲルからの蒸発を回避するよう覆う。典型的には約4時間の後、遊離水の量（シネレシス）を測定する。高い数値は強ゲル化性カップラギーナンを示すのに対し、シネレシスなしはイオターカラギーナンを示す。

【0051】

表IIは、イオターカラギーナンに関する典型的な分析パターンおよび数値を示す。

【0052】

【表2】

表II

イオターカラギーナンに関する典型的な分析パラメータおよび数値

パラメータ	典型的数値（Ca-イオタ）	典型的数値（Na-イオタ）
ゲル強度	0～100 g/cm ² (1.5%カラギーナン)	0
pH	7～10 (1.5%ゲルにおける)	7～10
粘度	10～30 cP (75℃にて1.5%)	10～30
塩化物	0～1% (KClとして)	0～1%
カルシウム	2～6%	0～0.5%
ナトリウム	～1%	3～5%
カリウム	3～5%	4～7%

【0053】

鋭意な研究努力により本発明者等は、イオターカラギーナン単独では許容しうるフィルムを生成せず、さらに改質澱粉単独ではカプセル化のために用いるフィルムを生成しないことを判定した。特定の理論もしくはメカニズムに拘束されるものでないが、イオターカラギーナンと改質澱粉とは相乗的に相互作用して、カプセル化プロセスにて有用にするのに十分な強度および弾力性のフィルムを与

えると推測される。

【0054】

本発明の組成物から作成されたフィルムはゼラチンから作成されたフィルムの所望の性質を有すると共に、軟質カプセルを製造するため水性ゼラチン組成物を用いるほぼ全てのプロセスにてゼラチンフィルムの効果的代替物として機能する。これらプロセスには回転式ダイカプセル化プロセス、往復ダイカプセル化プロセス、同心シリンダプロセス、およびフィルムエンローブ錠剤のためのプロセスがある。フィルムエンローブプロセスは米国特許第5, 146, 730号（その開示を参考のため全体をここに引用する）に記載されたように回転式ダイプロセスでもある。すなわち本発明の組成物は、

- (i) 一般に約15～約60秒以内、好ましくは約20秒以内に温度制御注型ドラムで設定される機械的に強かつ弾力性のフィルム；
 - (i i) 接触させた際に約25～80℃の温度および約207～約2070 kPa (30～300 psi) の圧力で互いに融合するフィルム；
 - (i i i) フィルムの融点よりも顕著に低い温度にて融合する（回転式ダイプロセスにてシールを形成する）フィルム；および
 - (i v) 強力かつ耐久性の乾燥フィルム
- を与える。

【0055】

本発明による組成物のさらに他の利点は次のことを包含する：

- (i) 仕上げカプセルはたとえばアルデヒド、フェノール、ケトンなどカプセル充填物もしくはシェル内に存在しうる或いは酸化により経時的に形成される材料との相互作用に基づく架橋もしくは不溶化の傾向がないこと；および
- (i i) 仕上げカプセルが、ゼラチンを用いて作成されたカプセルよりも大きい安定性を高められた湿度および温度に露呈された際に示すこと。

【0056】

本発明の組成物は未支持湿潤および／または乾燥フィルムを形成することができ、すなわちフィルムはその形状および構造を維持する支持体を必要としない。さらに、これらは何らかの顕著な外力を加えない限り崩壊、引裂きまたは亀裂し

ない。本発明の組成物は、任意適する各種の方法によりフィルムに形成される。流延ドラムへの流延もしくは押出しが回転式ダイプロセスに関し好適であるが、フィルムを形成する他の方法も当業者には明らかであろう。

【0057】

他の成分も、これらが本発明によるフィルムの融点／融合点の特性を変化させない限り、組成物中に混入することができる。これら追加成分の代表例は着香料、不透明化剤、保存料、脆化阻止剤、着色料および崩壊剤を包含する。本発明の組成物は典型的にはこれら成分を添加する際に熔融状態である。慣用の医薬級もしくは食品級の成分の使用が好適である。

【0058】

本明細書で使用する「構造化フィルムを形成させるのに有効な改質澱粉の量」という表現は、流動しないが寸法安定性を有するフィルムもしくはゲルを形成させるのに十分な改質澱粉の量を意味する。より好ましくは、「構造化フィルムを形成させるのに有効」という表現は、少なくとも約0.01インチの厚さを有する寸法安定性フィルムを形成させるのに十分な改質澱粉の量を意味する。

【0059】

「有効弾性化量」という表現は、フィルムの形態における澱粉系組成物に回転式ダイプロセスに際し流延用ドラムから取り外すのに十分な強度を付与するのに充分、かつ回転式ダイプロセスの際しフィルム材料が組成物の1対のフィルム間に存在する場合（ブロー成形）には変形するのに十分な弾力性を付与するのに充分なイオターカラギーナンの量を意味する。

【0060】

「融合温度」という用語は2枚の対向フィルムを互いに接触させた際にその接触界面でブレンドして区別しえないかつ分離しえない1つの構造体となる温度を意味する。

【0061】

本発明における改質澱粉とイオターカラギーナンの重量比は少なくとも1.5:1、より好ましくは約1.5:1～約4:1、特に好ましくは約2:1～約3:1である。予想外に、本発明の組成物は融合温度よりもかなり高い融点温度

を有するという重要な特徴を有する。好ましくは、本発明によるフィルムの融点温度はその融合温度よりも約3～15℃、より好ましくは約4～9℃高い。

【0062】

特定の理論もしくはメカニズムに拘束するものでないが、イオターカラギーナンは弾性化剤として機能すると思われる。換言すれば、この弾性化剤は内部弾力性の改質澱粉フィルムを弾力性にする。その結果、本発明のフィルムは「記憶」を有すると共に、変形力にかけられた後にもその初期寸法および形状まで実質的に復帰することができる。たとえば本発明の澱粉／カラギーナン組成物から作成されてその長さおよび／または幅に沿って延伸されるフィルムは、その初期長さまで経時的に復帰する。

【0063】

上記したように本発明にて有用な改質澱粉は、約90℃より低い水和温度を有するような澱粉を包含する。大抵の澱粉に関する水和温度は、たとえば市販入手しうる澱粉に関する製品データのように刊行物に見られる。これらデータが刊行物から入手できない場合、この種の水和温度は当業者に周知された技術を用いて容易に決定することができる。さらに、適する澱粉は少なくとも約20重量%の濃度で水との水性混合物を形成して、澱粉水和が生ずる温度にて 10 sec^{-1} 剪断速度で測定して約60,000～80,000センチポアズ(cps)より低い粘度を有する混合物を与えねばならない。

【0064】

本発明にて有用な市販入手しうる澱粉の代表例はピュア・コート（商品名）B760およびB790（酸改質ヒドロキシプロピル化コーンスターチ）、ピュア・コート（商品名）B793（プレゼラチン化改質コーンスターチ）、ピュア・コート（商品名）B795（プレゼラチン化改質コーンスターチ）、およびピュア・セット（商品名）B965（フラッシュ乾燥酸改質天然コーンスターチ）[これらは全てグレイン・プロセッシング・コーポレーション・オブ・ムスカチン、アイオワ州から入手しうる]を包含する。他の有用な市販入手しうる改質澱粉はC[®]アラテックス（商品名）75701（ヒドロキシプロピル化酸改質タピオカ澱粉）[セレスター・インコーポレーション・オブ・ハーンモンド、インディア

ナ州から入手しうる] ; M250およびM180 (マルトリンズ) およびピュア・デント (商品名) B890 (改質コーンスターチ) [グレイン・プロセッシング・コーポレーションから入手しうる] ; 並びにミッドソル・クリスプ (改質高アミロースコーンスターチ) [ミッドウエスト・グレイン・インコーポレーション・オブ・アトキンソン、カンサス州から入手しうる] を包含する。ここで使用するのに適する唯一の天然 (未改質) 澱粉は馬鈴薯澱粉である。この種の澱粉はポテト・スターチ・スプラ・パクターとしてロケット社から入手しうる。

【0065】

本発明は遺伝子 (組換) 改質されかつハイブリッド化された澱粉を包含することができる。遺伝子改質およびハイブリッド化された澱粉は、物理的性質および/またはアミロース/アミロペクチン比を変化させるよう開発されたものを包含する。好適な澱粉は、2-ヒドロキシプロピルエーテル官能基で改質された酸加水分解コーンスターチである。この澱粉はケミカル・アブストラクト・サービス・レジストリーNo. 68584-86-1により確認される。この物質はグレイン・プロセッシング・コーポレーション社からピュア・コート (登録商標) B760およびB790として市販入手しうる。

【0066】

イオターカラギーナンは本発明の組成物に、澱粉との組合せにて組成物に所要のゼラチン様官能特性を効果的に示させるような量にて存在する。従来検討されて当業者が了解するように、フィルムは湿潤シェル組成物および乾燥シェル組成物として知られている性質を有する。これは軟質カプセルの製造過程に際しフィルムから水を蒸発させて生ずる。イオターカラギーナンの好適量は湿潤シェル組成物の約6~12重量%の範囲である。イオターカラギーナンの一層好適な量は湿潤組成物の約7~12重量%の範囲である。特に好適な組成物は湿潤組成物の重量に対し約9~11重量%のイオターカラギーナンを含有する。一層好適な組成物は湿潤組成物の約10重量%のイオターカラギーナンを含有する。

【0067】

実施例に示すように、ここではカラギーナン族の全ての要員をここに使用することはできない。標準化されたイオターカラギーナンが好適である。特に好適な

標準化イオターカラギーナンはFMCコボレーション・オブ・プリンストン社、ニュージャージー州から市販入手することができ、ビスカリン（登録商標）SD 389として知られ、15重量%のデキストロースで標準化されたものである。他の有用なイオターカラギーナンはSKWビオシステムズ・オブ・バラブト、フランス社からXPU-HGIとして知られる非標準化イオターカラギーナンおよびFMC社からの非標準化イオターカラギーナンを包含する。

【0068】

一般にフィルム形成性組成物はイオターカラギーナンと、少なくとも1種の改質澱粉とよりなり、組成物の残部は水で構成することができる。しかしながら、本発明の好適組成物は可塑剤を含む。適する可塑剤は哺乳動物ゼラチンカプセルの製造にて同じ目的につき使用される材料を包含する。代表的可塑剤は任意の種類の多価アルコール、たとえばグリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、その他同種類のものである。他の可塑剤は糖類および多糖類を包含する。ここで使用するのに適する糖類および多糖類は、単純もしくは複雑な多糖類の加水分解および／または水素化により製造することができる。

【0069】

可塑剤を用いる場合、これらは乾燥シェルの組成物の約60重量%までの量または湿潤シェル組成物の30%までの量にて使用することができる。より好適な組成物は湿潤シェル組成物の重量に対し約10~25重量%および乾燥シェル組成物の30~50重量%を含有する。

【0070】

さらに、カプセル形成性組成物（すなわちシェル材料組成物）は必要に応じ脆化阻止組成物をも含有することができる。脆化阻止用組成物の例はソルビトールと1種もしくはそれ以上のソルビタンとの混合物である〔米国特許第4,780,316号参照〕。

【0071】

必要に応じ、フィルム形成性組成物は保存料と、たとえば混合パラベン（通常メチルもしくはプロピルパラベン）のような安定剤とを約4:1の比にて含有

することができる。パラベンは、組成物中に湿潤シェルについては0～0.2重量%のレベルおよび乾燥シェルについては0～0.4重量%のレベルにて混入することができる。後記の実施例においては保存料を実験処方物に含ませて、その後の評価につき非乾燥試料保存を容易化させたことに注目すべきである。保存料なしには、保持湿潤リボンは1日もしくは2日以内に微生物成長により汚染されるであろう。産業規模にて、保存料は典型的にはフィルム形成性組成物に添加されない。何故なら、湿潤リボンはカプセル化装置および次いで乾燥機を介し迅速に処理されるからである。乾燥フィルムは微生物増殖を支援しない。

【0072】

本発明の組成物に緩衝剤系を使用することが極めて望ましいと本発明者等により突き止められた。任意公知の緩衝剤を使用することができ、磷酸塩緩衝剤が好適である。溶解物およびフィルムのpHの調節が極めて重要である。何故なら、カラギーナンは高温および高酸度の条件下で急速に破壊するからである。前記したように、Ca⁺⁺イオンの存在は最小に保つべきである。

【0073】

軟質カプセルはW. R. エバート「軟質弾性ゼラチンカプセル：独特な投与形態物」、ファーマスーチカル・テクノロジー、1977年10月；J. P. スタンレイ「軟質ゼラチンカプセル」、工業薬学の理論および実際、第359～84頁（リーおよびフェビガー編、1970）；米国特許第1,970,396号；第2,288,327号；および第2,318,718号に示されたように慣用技術に従って製造することができる。

【0074】

回転式ダイプロセスを用いて作成されたカプセルは、典型的には約0.024～0.1778cm、好ましくは約0.0508～0.127cm、特に好ましくは約0.0508～0.0762cmの厚さで変化する湿潤シェル厚さを有する。本発明のカプセルは、上記回転式ダイプロセスを用い任意所望の形状にて製造することができる。

【0075】

軟質カプセルのための充填材料は、回転式ダイ装置を用いてカプセル化するの

に適する広範な種類の材料とすることができる。カプセル化に適する種類の材料には油、親水性液およびエマルジョンが存在する。油およびエマルジョンに含有させる活性成分は疎水性および親水性の活性物質である。当業者は適する充填材料に熟知し、これらを認識するであろう。これら充填材料は香料、ビタミンを包含する食品、液体、半固体、懸濁物、香料および薬品類を含むことができる。充填の後、カプセルは典型的には慣用技術により、たとえばトレイ乾燥によりドラムドライヤーまたは他の適する乾燥法を用いて乾燥される。

【0076】

(発明を実施するための最良の形態)

以下の実施例は本発明の或る種の特徴を示す。しかしながら、これら実施例は単に例示の目的に過ぎず、本発明の条件および範囲を全体的に規定することを意味しないことが了解されよう。さらに典型的反応条件（たとえば温度、反応時間など）を示した場合、これら特定範囲より高い或いは低い条件も一般に大して便利でないが使用しうることを了解すべきである。

【0077】

以下、限定はしないが実施例により本発明を一層良く理解しうるであろう。以下の組成物のそれぞれは下記する方法に従い作成した。温度は全て℃で示し、部数は特記しない限り全て重量部である。

【0078】

例1

カプセルシエル材料の作成

適する媒体剪断混合ブレードとサイドスweepアセンブリとが装着されたミキサーを用いて、フィルムを形成させるための熔融マスを作成した。混合容器を必要に応じ加熱もしくは冷却することができ、必要に応じ減圧を容器内に確立しうるよう構成することができる。

【0079】

各処方物につき各成分（澱粉およびカラギーナンを除く）の適量をミキサーに添加して配合した。次いで澱粉とカラギーナンとを混合物に添加すると共に、減圧下で混合した。熱および連続攪拌を混合物が熔融して均質となるまで加えた。

各処方物から試料を採取し、ガラス板に流延して室温にした。幅約15 cmおよび高さ0.127 cmのノッチを備えたブレードもしくはドローバーを使用して流延を行った。冷却の後、フィルム（厚さ約0.06~0.08 cm）を剛性、弾性、脆性およびフィルム強度につき評価した。何かの可能性を有すると研究者により特性化されたようなフィルムを封止特性につき評価した。フィルムをガラス板から慎重に取り外し、半分に折り畳み、ミッドウエスト・パシフィック・コーポレーション社からの予熱バッグシーラーに載置した。アームを下降させ、熱および圧力が加えられる際に折畳みフィルムと接触させた。この装置はインパルスシーラーとしても知られ、これを用いて実験室における湿潤フィルムの封止性を評価した。この装置は、実験フィルムがシールを形成するかどうかに関し良好な指針を与えた。次いで2枚のフィルムの融合を観察し、弱シールもしくは良好シールとして分類した。熔融マスを次いで加熱（好ましくは電気加熱）保持タンクに充填すると共に、処方物をカプセル化につき使用すべき場合はカプセル化に必要とされるまでその熔融状態に維持した。ゼラチンフィルムに対する通常の回転式ダイ圧力は200~300ポンド（91~136 kg）の範囲である。50%（34~68 kg）より大の封止圧力低下が実現されうると共に、まだ良好なシールをもたらすことがこの実験から決定された。

【0080】

以下の処方物を上記のように作成した。

【0081】

【表3】

処方物1

成分	湿潤フィルム重量%	乾燥フィルム*重量%
ビュア・コート（登録商標）B 790	15.0	33.94
ビスカリン（登録商標） SD389**	8.0	15.38
グリセリンUSP（可塑剤）	20.0	45.25
磷酸ナトリウム二塩基性 （緩衝剤）	1.0	2.26
保存料（パラベン）	0.20	0.45
水USP	55.8	
デキストロース		2.71

【0082】

【表4】

処方物2

成分	湿潤フィルム重量%	乾燥フィルム*重量%
ビュア・コート（登録商標）B 790	15.0	34.32
ビスカリン（登録商標） SD389**	10.0	19.45
グリセリンUSP（可塑剤）	17.5	40.05
燐酸ナトリウム二塩基性 （緩衝剤）	1.0	2.29
保存料（パラベン）	0.20	0.46
水USP	56.3	
デキストロース		3.43

【0083】

【表5】

処方物3

成分	湿潤フィルム重量%	乾燥フィルム*重量%
ビュア・コート（登録商標）B 760	22.0	37.29
ビスカリン（登録商標） SD389**	10.0	14.41
グリセリンUSP	25.8	43.73
燐酸ナトリウム二塩基性	1.0	1.69
保存料	0.20	0.34
水USP	41.0	
デキストロース		2.54

【0084】

【表6】

処方物4

成分	湿潤フィルム重量%	乾燥フィルム重量%
ピュア・コート（登録商標）B 760	28.0	49.56
ビスカリン（登録商標） SD389**	11.0	16.55
グリセリンUSP	15.8	27.96
磷酸ナトリウム二塩基性	1.5	2.65
保存料	0.20	0.35
水USP	43.5	
デキストロース		2.92

【0085】

【表7】

処方物5

成分	湿潤フィルム重量%
ピュア・コートB790（登録商標）	27
ゲヌビスコTPM-1（登録商標）	10
グリセリンUSP	20
水USP	43

【0086】

【表8】

処方物 6

成分	湿潤フィルム重量%
ライカタブ予備ゼラチン化澱粉（ロケット）	27.3
ビスカリン（登録商標）SD389	10.0
グリセリンUSP	15.0
燐酸ナトリウム二塩基	1.0
保存料	0.20
水USP	46.5

【0087】

【表9】

処方物 7

天然馬鈴薯澱粉

成分	湿潤フィルム重量%
馬鈴薯澱粉スブラ・バクター（ロケット）	15.8
イオターカラギーナン	8.0
グリセリンUSP	15.0
燐酸ナトリウム二塩基	1.0
保存料	0.20
水USP	60.0

【0088】

【表10】

処方物8

成分	湿潤フィルムの重量%	乾燥フィルムの重量%
ビュア・コート（登録商標）B 790	23.5	41.96
イオターカラギーナンXPU- HGI（SKW）－（標準化せ ず）	8.5	15.18
グリセリンUSP	23.0	41.07
磷酸ナトリウム二塩基性	1.0	1.79
水USP	44.0	

【0089】

【表11】

処方物9

カッパのみ－イオタなし

成分	重量%
ビュア・コート（登録商標）	20.0
カッパーカラギーナン	6.0
キサントガム	2.0
グリセリンUSP	20.0
磷酸ナトリウム二塩基性	1.0
保存料	0.20
水USP	50.8

【0090】

【表12】

処方物10

成分	湿潤フィルム重量%	乾燥フィルム重量%
ビュア・コート（登録商標）B 760	23.0	40.03
ビスカリン（登録商標） SD3.89**	10.45	15.46
グリセリンUSP	23.0	40.03
磷酸ナトリウム二塩基性	1.0	1.74
水USP	42.55	
デキストロース		2.73

* 計算乾燥フィルム値

** 15重量%のデキストロースで標準化

註：乾燥フィルム計算にて、デキストロース含有量をイオターカラギーナンとは別途に示す。

【0091】

処方物1、3、4、6、8および10は全て、優秀な弾力性および封止特性を示す優秀なフィルムを生成した。処方物2はシールを生成したが、処方物1、3および4と比較して弱い性質であった。これは1.5：1の改質澱粉とイオターカラギーナンとの比の結果であるのに対し、処方物3および4は2.0：1を越える澱粉とカラギーナンとの重量比を有した。処方物5は良好なフィルムを与えたが封止特性は処方物3および4よりも貧弱であった。これは高い（2.7：1）澱粉とカラギーナンとの比に基づく。処方物7、すなわちイオターカラギーナンと共に作用すると判明した未改質澱粉のみは、良好な封止特性を証明した許容しうるフィルムを流延すると判明した。これに対し、処方物9、すなわち銅カーカラギーナンのみ（イオタなし）は封止しえない脆いフィルムを与えた。この実験は、銅カーカラギーナンが本発明におけるイオタの代替物でないことを証明する。

【0092】

例2

回転式ダイプロセス

標準回転式ダイ装置〔工業薬学の理論および実際、ラッハマン、リーベルマンおよびカニッヒ編、第3版、リー・アンド・フェビガー出版参照〕を使用して、処方物1～4、6、8および10を用い充填カプセルの製造を試みた。充填材料を、回転式ダイカプセル化装置に接続されたホッパーに供給した。このホッパーを加熱すると共にジャケット処理した。流延材料のリボンを各種慣用方法のいずれかで形成させ、回転流延ドラムに対する液体処方物1～4、6、8および10の押出しもしくは重力供給を含んだ。処方物をドラムに一般に処方物の融点より2～5℃高い温度で供給した。この温度は特定の各処方物に応じて変化する。フィルム2つのリボン間における充填材料のカプセル化を常法に従って行った。

【0093】

この例で示したように処方物1、3、4および10を用いて慣用の回転式過程で作成されたカプセルは耐久性カプセルを与え、これは乾燥に際し外観にて哺乳動物ゼラチンから作成された従来の軟質ゲルと同様である。

【0094】

例3

カプセル特性の評価

上記例1および2に従って作成されたカプセルを崩壊および加速貯蔵条件に対する耐性につき試験した。乾燥カプセルの試料を、案内ディスクが装着された標準USP崩壊装置を用いて試験した。試験媒体は37℃に維持された0.1MのHClとした。カプセルは3分間以内に破裂し、シェルは15分間以内に崩壊した。これら結果は、慣用の軟質哺乳動物ゼラチンカプセルを用いて得られた結果に匹敵する。

【0095】

追加試料を、医薬投与形態物の安定性評価を加速すべく使用された標準条件である40℃/75%相対湿度（「RH」）にて3ヶ月にわたり開放容器に貯蔵した。鉱油が充填された哺乳動物ゼラチン系軟質ゲルを比較と同じ条件により評価した。改質澱粉/イオターカラギーナンカプセルは構造上完全に保たれ、シェル

の軟化のみを示した。これに対し、哺乳動物系軟質カプセルは互いに融合すると共に、その構造一体性を殆ど喪失した。すなわち本発明により作成されたカプセルは慣用の哺乳動物ゼラチン系軟質カプセルと比較して優秀な温度および温度に対する耐性を示した。

【0096】

例4

比較分析

以下は慣用の哺乳動物ゼラチン系材料、フィルムがカラギーナンのみから形成された組成物および本発明による改質澱粉／イオターカラギーナン組成物のカプセルシエル処方物特性および関連回転式ダイパラメータの比較である。実質的に国際特許出願WO97/07347号に示された説明に従い唯一のカラギーナン組成物を作成したが、ただし前記国際特許出願に記載された9%でなく17%のカラギーナンを使用した。表IIIは、回転式ダイプロセスにて使用するための各組成物につき特異的なプロセス条件の他に、各組成物の融点をも示す。

【0097】

【表13】

表III

	対照標準 ゼラチン	本発明 澱粉/ カラギーナン	対照標準 カラギーナン
処方物	30~45%ゼラチン; 10~30%可塑剤;水:適量	15~20%澱粉; 8~10%イオターカラギーナン	17%イオターカラギーナン
典型的熔融温度	50~55℃	80~85℃	95~98%
操作流延	60~65℃	約90~95℃	98~100℃
封止用の融合温度 (ウェッジ温度)	40~42℃	53~75℃	98~100℃*
圧力	100~300 psi	50~200 psi	測定せず*
典型的リボン厚さ (インチ)	0.28~ 0.040	0.020~ 0.025	測定せず*
機械速度 (最適)	2~3 rpm	2~6 rpm	測定せず*

*封止 (ウェッジ) 温度を材料が融合する温度 (98~100℃) に調整し、これは熔融温度でもある。融合はそれより低い温度にて生じない。カプセルの封止および作成を試みたが、リボンはウェッジにて熔融した。カプセルは形成されなかった。

【0098】

この例は、本発明の澱粉/カラギーナン組成物が哺乳動物ゼラチンと同様な性質を有し、従って回転式ダイプロセスにて満足に使用しうるという結論を支持する。これに対し、WO97/07347号に教示されたフィルム形成性組成物は軟質カプセルの形成につき許容しえない。

【0099】

唯一のフィルム形成性材料としてカラギーナンを含有する組成物から得られたフィルムはゼラチンフィルムの所望の性質を持たず、従って回転式ダイプロセス

にて使用するのに適していない。

【0100】

例5

以下の処方物を例1に示したように作成したが、ただしこれらは500g規模にて作成した。表IVに示したように作成処方物を、高さ0.10～0.127cm(0.040～0.050インチ)に設定されたドローパーを用いてガラス板に流延させることにより例1に記載したリボンを形成させた。フィルムのリボンを湿润状態で評価し、次いで1晩固定／乾燥させ、次いで再評価した。リボン強度、弾力性、透明度、地質および熱封止を測定した。数値は全て特記しない限り重量%である。

【0101】

【表14】

表 I V
重量% 濃度ファイル

成分	#11	#12	#13	#14	#15	#16	#17	#18	#19	#20	#21	#22	#23	#24	#25	#26	#27
1 カッパ-カラギーナン	5.65	5.56	10.0	10.0	5.0	2.5	1.0	10.0	8.0	10.0	10.0	10.0					
1 ラムダー-カラギーナン	5.65																
1 イオター-カラギーナン		5.65			5.0	7.5	9.0										
2 ビュア・コート (商品名) B760			15.0	22.0	27.3	27.3	27.3	13.55	20.0	20.0	20.0	23.0		27.3		20.0	15.0
2 グリセリン	80.2	80.2	56.3	41.0	46.5	46.5	46.5	45.0	45.0	48.3	48.3	42.8	68.8	46.5	74.5	50.0	55.0
2 保存料	8.3	8.3	17.5	25.8	15.0	15.0	15.0	30.0	25.8	20.0	20.0	22.0	20.0	15.0	20.0	20.0	20.0
2 Na ₂ HPO ₄	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			
2 イナゴマシム			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0			
2 キサンタンガム								0.25		0.5	0.5	1.0					
3 XPU-APK カッパ-カラギーナン													10.0	10.0			
3 XPU-CMI イオターカッパ配合物															5.5	10.0	10.0

1: FMCコーポレーション・オブ・プリンストン、ニュージャージー州により供給。

2: ヒドロキシプロピル化メイズ澱粉。

3: SKWピオシステムズ社により供給。

カップーカラギーナンを含有する処方物F 1 1～F 2 3は全て改質澱粉（ビュア・コートB 7 9 0）のレベルとは無関係に脆性かつ弱いフィルムを与えた。ラムダーカラギーナン（F 1 1）もしくはイオターカラギーナン（F 1 2、F 1 5～F 1 7）をカップに含ませても、使用しうるフィルムを与えなかった。1%のカップ、9%のイオタおよび2 7. 3%の改質コーンスターチ（ビュア・コートB 7 9 0）を伴うF 1 7でさえ非脆性フィルムを形成し、これは弱いシールを形成したにすぎなかった。従ってカップーカラギーナンの低レベルの存在でさえ、使用しうるフィルムの生成に悪影響があった。

【0 1 0 3】¹

例 6

例5に示した手順を用いて追加処方物を作成すると共に評価した。これら処方物を表Vに示す。

【0 1 0 4】¹

【表 1 5】

表V

成分	# 2 8	# 2 9	# 3 0	# 3 1
¹ ラムダーカラギーナン	1 0 . 0			
¹ イオターカラギーナン 糖で標準化したLC-5 ¹		1 0 . 0		
ビュア・コート (商品名) B 7 9 0	1 5 . 0	2 7 . 3	2 7 . 3	
² TPH-1 非標準化イオタ			1 0 . 0	
³ XPU-HG1イオタ				1 0 . 0
水	5 6 . 3	4 6 . 5	4 6 . 5	6 8 . 8
グリセリン	1 7 . 5	1 5 . 0	2 0 . 0	2 0 . 0
Na ₂ HPO ₄	1 . 0	1 . 0	1 . 0	1 . 0
保存料	0 . 2	0 . 2	0 . 2	0 . 2

¹FMCコーポレーションにより供給。

²ハーキュリース・コーポレーションにより供給。

³SKWバイオシステムズにより供給。

【0105】

F 2 8 (ラムダーカラギーナン+改質澱粉) は、封止しない極めて弱いフィルムを生成した。これに対しF 2 9およびF 3 0 (イオターカラギーナン+改質澱粉) は、優秀なシールを与える極めて強力なフィルムを与えた。F 3 1 (イオタのみ) は強力なフィルムを与えたが封止しない。

【0106】

例 7

例 1 および 2 に示した手順を用いて次の処方物を作成し、回転式カプセル化装置に流延し、ビタミンEを充填した軟質カプセルに形成した。

【0107】

【表 1 6】

表VI

成分	# 3 2		# 3 3	
	湿潤	乾燥	湿潤	乾燥
	フィルム	フィルム	フィルム	フィルム
ビスカリン SD-389 標準化イオタ	10.25	14.97	0	0
ピュア・コート B760	25.75	44.25	24.0	41.96
グリセリン	21.0	36.08	22.5	39.34
磷酸ナトリウム緩衝剤	1.0	1.72	1.0	1.75
パラベン	0.2	0.34	0.2	0.35
水	41.8		42.8	
XPU HGI		2.64	9.5	16.61

【0108】

F 3 2およびFは3 3は、回転式ダイカプセル化装置にて容易に処理されることが判明した。これら処方物は本発明の最良の方式であることを示し、極めて僅かな欠点しか持たないカプセルを生成した。次いで、これらカプセルを擬似胃液中で試験し、約5分間以内に溶解もしくは崩壊することが判明し、この時間は市販入手しうる哺乳動物ゼラチンカプセルの大凡の時間である。

【0109】

例8

この実験においてはヒドロキシプロピル化タピオカ澱粉をイオターカラギーナンと組み合わせて使用し、軟質カプセルを製造した。タピオカ処方物# 3 4および比較メイズ処方物を表VIIに示す。

【0110】

【表17】

表VII

湿潤組成物における重量%

成分	# 3 4	# 3 5
イオターカラギーナン (ビスカリンSD389)	10.25	10.25
ヒドロキシプロピル化タピオカ澱粉	25.75	0
グリセリン	21.40	21.40
燐酸二ナトリウム	41.60	41.60
水	1.0	1.0
ヒドロキシプロピル化メイズ澱粉	0	25.75

【0111】

軟質カプセルをF34およびF35を使用してパイロット規模のカプセル化装置を用いて製造することに成功した。収率はプロセス効果の尺度である。これは乾燥後に漏れなかった製造カプセルの個数からのカプセルの比率として現される。ヒドロキシプロピル化メイズ澱粉を使用した収率は、改質タピオカ澱粉よりも若干良好であった。処方物#35を使用して、ビタミンEが充填された100,000個以上の軟質カプセルを製造した。この製造試験の収率は99.1%であると判明し、これは優秀であると考えられる。

【0112】

例9

比較

表VIIIに示した処方物は唯一の弾性化剤としてカップーカラギーナンの使用を検討し、これはイオターカラギーナンよりも安価である。

【0113】

【表18】

表VIII

湿潤組成物における重量%

成分	# 3 4
カッパーカラギーナン	8. 0
イナゴマメガム	0. 5
キサンタンガム	0. 2 5
ヒドロキシプロピル化メイズ澱粉 ピュア・コートB790	18. 0 0
グリセリン	3 0. 2
磷酸二ナトリウム	1. 0
水	4 2. 0 5

【0114】

処方物# 3 4をパイロット規模の回転式ダイカプセル化装置に載せ、完全な軟質カプセルの製造に成功しなかった。この処方物はフィルムを形成したが、貧弱な機械的強度、低い弾性係数およびシールの形成不能に基づき軟質カプセルを製造することができなかった。

【0115】

工業用途

軟質カプセルの経済的製造は、ゲルを形成させるべく使用されるリボンが或る種の特定の性質を有することを必要とする。哺乳動物ゼラチンは選択するゲル化剤であるに留まり、医薬工業が新規かつ非ゼラチン軟質カプセルで解消するであろう多くの欠点が存在する。

【0116】

カラギーナンの特定形態と或る種の改質澱粉との間の相乗活性に関する発見に鑑み、本発明は哺乳動物ゼラチンに対する代替物を医薬工業に与える。本発明の組成物が実現されたことは、鋭意の実験および科学的観察によるものである。

【0117】

以上、本発明を例示の目的で好適実施例につき詳細に説明したが限定を意味するものでない。従って、本発明の範囲を逸脱することなく多くの改変をなしうることが当業者には了解されよう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US00/18420
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 948, 962 US CL : 424/451, 452, 461 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/451, 452, 461 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,756,123 A (YAMAMOTO et al.) 26 May 1998, See entire document.	1-28
Y	US 4,795,642 A (COHEN et al.) 03 January 1989, See entire document.	1-28
Y	US 5,866,189 A (GARWOOD et al.) 02 February 1999, See entire document.	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 AUGUST 2000		Date of mailing of the international search report 17 OCT 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer LILIANA DI NOLA-BARON Telephone No. (703) 308-1234

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ゲッツ、 ジョン ジェイ.

アメリカ合衆国 フロリダ州 33445 デ
ルレイ ビーチ リントン ブールヴァー
ド 4801 ビーエムビー 136

(72)発明者 パーネット、 スティーブン

アメリカ合衆国 フロリダ州 33760 ク
リアウォーター リチェン レーン 2725
エイ

(72)発明者 ヤングブラッド、 エリザベス

アメリカ合衆国 フロリダ州 33595 バ
ルリコ ローリング フェアウェイ ドラ
イブ 5120

(72)発明者 ドレイパー、 ピーター ロバート

カナダ国 オンタリオ州 エヌ9ジェイ
3イー9 ラサル ラサーティ アヴェニ
ュー 860

Fターム(参考) 4C076 AA56 AA58 BB01 CC23 DD26Z

DD38H EE30H EE38H FF34

FF68